

我院碳青霉烯类药物使用量与肺炎克雷伯菌耐药相关性分析

吴芳*,刘祖德#,程志英(武警总医院药剂科,北京 100039)

中图分类号 R969.1;R978.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)26-3660-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.18

摘要 目的:为临床合理使用抗菌药物提供参考。方法:按季度统计2013年10月1日—2014年9月30日我院碳青霉烯类药物的使用量、培养出的肺炎克雷伯菌的菌株数(共计271株)在5个主要使用科室分布情况及其对碳青霉烯类药物的耐药率,分析碳青霉烯类药物的使用量与肺炎克雷伯菌耐药的相关性。结果:碳青霉烯类药物的使用科室较为集中,主要为神经外科、重症监护室(ICU)、移植科和呼吸科,与耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出的科室基本一致。而且,随着碳青霉烯类药物的使用量增加了64.24%~360.63%不等,肺炎克雷伯菌的耐药率亦增加近10%。结论:肺炎克雷伯菌耐药率与碳青霉烯类药物使用量呈正相关,控制碳青霉烯类药物使用量,可以延缓肺炎克雷伯菌耐药菌的产生。

关键词 碳青霉烯类药物;肺炎克雷伯菌;耐药性;细菌培养;药敏试验

Relationship between Carbapenems Dosage and the Resistance of *Klebsiella pneumoniae*

WU Fang, LIU Zu-de, CHENG Zhi-ying (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for rational use of antibiotics in the clinic. **METHODS:** The study quarterly count the dosage of carbapenems, the department distribution of cultured *K. pneumoniae* (271 strains) during Oct. 1st 2013-Sept. 30th 2014, and it's resistant rates to carbapenems and then investigate the correlation of dosage of carbapenem and drug-resistance of *K. pneumoniae*. **RESULTS:** Carbapenem drugs are mainly used in these departments, such as neurosurgery department, ICU and the departments of transplantation and respiratory. Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* was also detected in these departments. Moreover, with the usage of carbapenem increased by from 64.24% to 360.63%, and the resistant rates of *K. pneumoniae* increased by nearly 10%. **CONCLUSIONS:** The resistance rates of *K. pneumoniae* is positively related to the amount of carbapenem; the amount control of carbapenems can delay the generation of *K. pneumoniae*.

KEYWORDS Carbapenems; *Klebsiella pneumoniae*; Drug resistance; Bacterial culture; Sensitivity test

人把抗菌药物与消炎药混为一谈,无论感冒、头疼、牙痛,习惯性选用抗菌药物,甚至能用高档的就不选廉价的,能联合的就不选单一的,可注射的就不愿口服,造成抗菌药物严重滥用^[8];此外,个别医护人员职业道德素质低下,受经济利益的诱惑,以个人获利作为选药标准,滥用抗菌药物^[9]。这些不合理的使用对于细菌耐药性的增加无疑有助推作用。

本研究结果对于临床经验性选择抗菌药物具有一定指导意义,临床可根据实际细菌检出情况,参考本研究所示细菌耐药趋势,避免选择耐药率高的抗菌药物,从而提高经验性治疗的有效性;同时,应该避免长时间单一抗菌药物的经验性用药,交替选择一些抗菌药物进行抗感染治疗可延缓细菌的耐药性产生。

参考文献

[1] 卫生部.2011年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案[S].2011-04-18.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:010-57976789。E-mail:bj.wufang@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:010-57976789。E-mail:zgwlzld@sina.com

[2] 郭澄,张剑萍,华雪蔚,等.从处方分析探讨“全国抗菌药物临床应用专项整治活动”的必要性[J].中国药房,2012,23(2):97.

[3] 李宏,陈立新,杨颖,等.2006—2009年医院感染监测效果分析与评价[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(10):1 640.

[4] 唐平.多重耐药菌医院感染的预防及控制[J].广西医学,2010,32(10):1 275.

[5] Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(1):12.

[6] 李晓平,邵宏.抗菌药物滥用现象剖析与建议[J].医学与哲学,2005,26(10):20.

[7] Taubes G. The bacteria fight back[J]. *Science*, 2008, 32(1):356.

[8] 吴友云,卢航,洪梦婕.抗菌药物使用基本常识的普及措施讨论[J].中国医药指南,2010,8(26):31.

[9] 李耀英,任利平.综合医院合理应用抗菌药物的临床探讨[J].中国中医药资讯,2011,3(7):168.

(收稿日期:2015-04-15 修回日期:2015-07-02)

(编辑:李 劲)

碳青霉烯类药物因其抗菌谱覆盖了某些革兰阳性球菌、几乎全部的革兰阴性杆菌和大多数厌氧菌而被称为超广谱抗生素,是治疗产超广谱 β -内酰胺酶(Extended-spectrum 3-lactamases, ESBLs)革兰阴性菌感染的首选药物^[1]。而超广谱ESBLs和头孢菌素酶(AmpC酶)是20世纪80年代以来产生的两大类 β -内酰胺酶,是肺炎克雷伯菌耐药的主要原因^[2]。近年来,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药率上升趋势明显^[3]。笔者通过考察碳青霉烯类药物使用量与肺炎克雷伯菌耐药性的关系,旨在强调感染防控的重要性、必要性和紧迫性,为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

从我院检验科微生物室计算机系统中统计我院2013年10月1日—2014年9月30日培养出的肺炎克雷伯菌菌株数、科室分布及对碳青霉烯类药物耐药率(见表1、表2)并进行回顾性列表分析。从计算机系统中导出我院碳青霉烯类药物1年的使用情况,按季度统计使用量及主要使用科室(见表3~表7)并列分析。

表1 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药情况[株(%)]
Tab 1 Drug resistance rate of *Klebsiella pneumonia* to carbapenem [strain(%)]

抗菌药物	2013年 四季度	2014年 一季度	2014年 二季度	2014年 三季度
比阿培南	0	0	0	17(5.88)
美罗培南、美罗培南(日本)	45(6.67)	58(5.17)	72(5.56)	96(13.95)
亚胺培南/西司他丁、注射用亚胺培南/西 司他丁钠(泰能)	45(4.44)	58(5.17)	72(6.94)	96(15.63)

表2 肺炎克雷伯菌检出科室分布及耐药率[耐药数/检出数(%)]

Tab 2 Distribution of detection department and drug resistance rate of *K. pneumonia*[resistant strains/detectable strains(%)]

主要检出科室	2013年四季度	2014年一季度	2014年二季度	2014年三季度
神经外科	1/9(11.11)	2/12(16.67)	2/16(12.50)	5/22(22.73)
重症监护室(ICU)	0/11(0)	1/9(11.11)	1/17(5.88)	9/38(23.68)
移植科	1/4(25.00)	0/12(0)	0/2(0)	0/7(0)
呼吸科	1/3(33.33)	0/3(0)	1/5(20.00)	0/6(0)
干部病房	0/3(0)	0/4(0)	0/3(0)	0/4(0)

表3 碳青霉烯类药物使用量[支(与2013年四季度相比增长率, %)]

Tab 3 The amount of carbapenem[a (growth rate vs. 4th quarter of 2013, %)]

抗菌药物	规格	2013年四季度	2014年一季度	2014年二季度	2014年三季度
比阿培南	0.3 g/支	1 300	1 504(15.69)	1 768(36.00)	3 668(182.15)
美罗培南	0.25 g/支	4 902	3 921(-20.01)	3 934(-19.75)	4 974(1.47)
美罗培南(日本)	0.5 g/支	2 229	3 476(55.94)	3 930(76.31)	4 300(92.91)
亚胺培南/西司他丁	0.5 g/支	0	68	511	1 474
泰能	1 g/支	197	313	282	0

2 结果

2.1 使用科室

碳青霉烯类药物使用科室主要集中在几个重症科室:神经外科、ICU、移植科、呼吸科及小儿科等。呼吸科收住患者多为重症感染者,或有基础疾病的老年患者,因此碳青霉烯类药物用量较大。小儿科因大量收住肿瘤患儿,放化疗造成免疫力低下易引发感染,所以碳青霉烯类药物使用量亦较大。但

表4 碳青霉烯类药物主要使用科室分布(支)
Tab 4 Departments distribution of carbapenem(a)

科室	比阿培南	美罗培南	美罗培南(日本)	亚胺培南/西司他丁	泰能
神经外科	3 547	5 760	6 225	0	30
ICU	1 861	3 500	3 824	1 082	219
呼吸科	766	1 422	609	674	0
移植科	690	0	2 307	103	15
小儿科	500	5 430	0	0	0
泌尿外科	0	0	0	0	118
心外科	0	500	0	0	0
干部病房	0	0	1 117	240	35
骨科	0	0	0	144	0

表5 比阿培南主要科室使用量[支(与2013年四季度相比增长率, %)]

Tab 5 Biapenem dosage analysis of main office[a (growth rate vs. 4th quarter of 2013, %)]

科室	2013年四季度	2014年一季度	2014年二季度	2014年三季度
神经外科	755	691	1 002	1 240(64.24)
ICU	248	356	110	1 030(315.32)
呼吸科	0	231	135	364

表6 美罗培南(日本)主要科室使用量[支(与2013年四季度相比增长率, %)]

Tab 6 The dosage analysis of Meropenem (Japan) sterile powder in main departments [a (growth rate vs. 4th quarter of 2013, %)]

科室	2013年四季度	2014年一季度	2014年二季度	2014年三季度
神经外科	630	1 425	2 121	2 902(360.63)
ICU	564	953	777	1 062(88.30)
移植科	383	581	347	754(96.87)

表7 亚胺培南/西司他丁主要科室使用量(支)
Tab 7 The dosage analysis of Imipenem/cilastatin sterile powder in main departments(a)

科室	2013年四季度	2014年一季度	2014年二季度	2014年三季度
ICU	0	0	346	470
呼吸科	0	0	117	497
干部病房	0	0	0	224

是近3个季度这几个科室并未扩增病床数,收住重症患者情况也未有明显变化,碳青霉烯类药物使用量却增加了64.24%~360.63%不等,其中比阿培南和进口美罗培南使用量增长异常,国产亚胺培南/西司他丁使用量从不使用到较多使用,肺炎克雷伯菌的耐药率也随之上升近10%。

2.2 菌株分布

肺炎克雷伯菌产ESBLs株主要为呼吸道标本,在ICU、神经外科及呼吸科病房分离率较高,1年中共检出282株,其中敏感株250株,碳青霉烯耐药株32株(占11.35%)。主要检出科室为:神经外科59株,耐药菌株10株(占16.95%);ICU 75株,耐药菌株11株(占14.67%);呼吸科17株,耐药菌株2株(占11.76%);移植科25株,耐药菌株1株(占4.00%);另有3株为急诊ICU检出,因其为入院前感染,因此不列入此次比较和讨论范围之中。

2.3 碳青霉烯类药物使用量与耐药相关性

在过去几年中,我院肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物持续维持在敏感状态,耐药率始终保持在5%以下,是我院现有抗菌药物中对肺炎克雷伯菌最为敏感的一类药物。但是近半

年来,碳青霉烯类药物中3个品种使用量有所回升,且使用科室较为集中。同时,检验科微生物室的数据显示,至2014年三季度,我院肺炎克雷伯菌检出数较前3个季度明显上升,且对碳青霉烯类药物耐药率明显上升至15.63%,上升了10个百分点。基本可以看出,碳青霉烯类药物使用较多的科室与肺炎克雷伯菌检出科室及碳青霉烯耐药菌检出科室一致,且使用量的上升与耐药率的上升一致,即在碳青霉烯类药物使用量增加的同时肺炎克雷伯菌对其耐药率也增加。

3 讨论

碳青霉烯类药物是特殊使用级抗菌药物,被认为是为数不多的有效治疗高产AmpC酶和超广谱ESBLs多重耐药菌引起的严重感染的药物之一。该类药物是目前我国治疗革兰阴性杆菌的最后一道防线,也是治疗多重耐药肺炎克雷伯菌的重要药物,这道防线已经被泛耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌突破,若再被肺炎克雷伯杆菌突破,后果不敢想象。如果细菌一旦对碳青霉烯类药物耐药,一些重症感染患者可能就将面临无药可用的境地。然而,近年来碳青霉烯类药物在住院患者中却越来越多地被使用,产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC酶)肺炎克雷伯菌的蔓延令人担忧^[1]。我院病区药房自2013年9月实施抗菌药物分级管理和采用特殊级抗菌药物使用申请单以来,特殊级抗菌药物用量得到控制,至2014年底用量下降近60%。但是,最近两季度随着比阿培南、美罗培南及亚胺培南用量的异常增加,一直稳定的肺炎克雷伯菌的耐药率也异常增加了10个百分点,而且耐药菌检出科室也与主要使用科室一致:神经外科比阿培南用量较2013年四季度增加了64.24%,进口美罗培南较2013年四季度增加了360.63%,其肺炎克雷伯菌检出数量增加的同时对碳青霉烯类药物耐药率从11.11%增加到22.73%;ICU比阿培南用量增加315.32%,进口美罗培南用量增加了88.30%,亚胺培南也从不使用到大量使用,其肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药率从0增加到23.68%。科室使用量的增长与耐药增长率呈正相关,这种现象值得高度关注和及时采取相应的措施以遏制细菌耐药的发展。移植科、呼吸科和干部病房的肺炎克雷伯菌检出数及耐药率虽未上升,但其碳青霉烯类药物使用量却显著上升,值得关注。提示我们应该加强碳青霉烯类药物合理应用的管理,儿科病房肿瘤患儿的预防用药应注意用药时机,尽量缩短疗程;其他病区则应注重病原学检查,做到有指征有依据地用药,避免药物滥用带来的不良后果。降低抗菌药物

的使用级别以延缓细菌耐药迫在眉睫,一定要严格执行原卫生部的《抗菌药物分级管理制度》,不可用作预防用药,如需使用必须要有严格的适应证,用药前做好标本留取工作,做好微生物送检、细菌培养及药敏试验,及时评价药物的疗效,并依据细菌培养及药敏试验结果及时调整药物,做到不盲目用药,不大覆盖、全覆盖用药。对于敏感的肺炎克雷伯菌应尽量选用低级别的敏感药物,把握好适当的剂量与疗程。

肺炎克雷伯菌是较为常见的致病菌,也是我院细菌耐药监测的5个重要菌种之一。肺炎克雷伯菌产碳青霉烯酶主要为产KPC酶。其机制主要是细菌产生的碳青霉烯酶能够水解碳青霉烯类抗菌药物,最可怕的是,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)能够把自己的耐药性传递给其他细菌,产KPC酶CRKP是近年出现的需要我们高度重视的超级细菌。有研究显示,CRKP感染的死亡率为35%^[6]。在国内,产KPC酶肺炎克雷伯菌以前只在少数地方报道过,但是近期已经逐渐出现全国流行爆发的趋势。警示我们亟需加强院内感染防控措施,严格执行感控防控标准,防止感染及阻断传播途径。

本研究因仅从药物的使用量与时间的递增方面来讨论碳青霉烯类药物与肺炎克雷伯菌耐药率增高的关系,并未具体分析每个病例的情况,且未对所有病例做相关的统计分析,以讨论其是否影响肺炎克雷伯菌耐药率上升,此为本研究的缺陷与不足。

参考文献

- [1] 唐愈菲,杨成,王铠佳.耐头孢西丁肺炎克雷伯菌AmpC酶的检测及耐药性基因分析[J].实用预防医学,2010,17(8):1516.
- [2] Patel G, Bonomo RA. Status report on carbapenemases: challenges and prospects[J]. *Anti Infects*, 2011, 9(5):555.
- [3] 吴丹丹,蔡加昌,刘进.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的感染现状[J].中国抗生素杂志,2011,36(1):1.
- [4] 彭乃杰,林哈妮.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌耐药机制和多位点序列分型研究[J].检验医学,2013,28(9):862.
- [5] 张秋桂.产ESBLs大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药分析[J].中华医院感染学杂志,2007,17(4):457.

(收稿日期:2015-04-23 修回日期:2015-07-18)

(编辑:李 劲)

2015年世界母乳喂养周主题宣传活动在京举行

本刊讯 2015年8月3日,2015年世界母乳喂养周主题宣传活动在京举行。今年世界母乳喂养周主题是:职场妈妈“喂”爱坚持,旨在强调多部门、多层面、多渠道促进哺乳期女职工坚持母乳喂养。国家卫生和计划生育委员会副主任王国强出席现场活动并发表讲话。

王国强指出,全球5岁以下儿童死亡归因于营养不良的比例高达35%,改善母乳喂养能使婴儿死亡率降低13%。我国妇女占从业人员比例达到46%,是全世界女性就业率最高的国家之一,保障哺乳期女职工母乳喂养权益对降低婴儿死亡率、促进婴幼儿健康成长具有重要意义。